CORSO INTEGRATO DI GENETICA
AA2011/12

Prof Alberto Turco

Lezioni 19 e 20

25.10.11

CONSULENZA GENETICA

CONSULENZA GENETICA

ATTO MEDICO COMPLESSO ATTRAVERSO CUI PAZIENTI (CLIENTI) O PARENTI A RISCHIO DI MALATTIA DI PROBABILE ORIGINE GENETICA, SONO INFORMATI E CONSIGLIATI (PROCESSO EDUCATIVO) SULLA NATURA E CONSEGUENZE DELLA MALATTIA STESSA (DIAGNOSI E PROGNOSI), SULLE PROBABILITÀ DI SVILUPPARE LA MALATTIA E/O DI TRASMETTERLA ALLA PROLE (RISCHI), SULLE POSSIBILITÀ DI PREVENZIONE, GESTIONE E TRATTAMENTO, NONCHÉ SULLE OPZIONI DISPONIBILI IN AMBITO DI PIANIFICAZIONE FAMILIARE

(HARPER, 1988; KELLY, 1986).

FASI DELLA CONSULENZA GENETICA

Diagnosi: anamnesi familiare, cartelle cliniche, indagini di laboratorio, accertamenti strumentali ecc..LA FASE PIU' IMPORTANTE!

Definizione del rischio

Comunicazione alla famiglia

Discussione delle scelte correlate alla diagnosi e al rischio (es.test genetici,contraccezione, sterilizzzione, adozione, PMA, PGD, IVG....)

Follow-up e ***supporto***

OBIETTIVI DELLA CONSULENZA GENETICA

Aiutare il consultando, la coppia o la famiglia a:

- comprendere le **informazioni** mediche, inclusa la diagnosi, la prognosi e le terapie disponibili

- comprendere il contributo ereditario alla malattia e il **rischio di ricorrenza**

- prendere le **decisioni** che sembrano appropriate in rapporto ai rischi di ricorrenza, ai progetti familiari, agli standard etici e religiosi e ad agire in accordo con queste decisioni

- ottenere il miglior **adattamento** possibile alla malattia in un soggetto affetto o al rischio di ricorrenza in famiglia

(Am. Soc. Hum. Genet., 1975)

European Journal of Human Genetics (2008) 16, 445–452

www.nature.com/ejhg

ARTICLE

What is ideal genetic counselling? A survey of current international guidelines

Elina Rantanen*[,1], Marja Hietala[1], Ulf Kristoffersson[2], Irmgard Nippert[3], Jörg Schmidtke[4], Jorge Sequeiros[5] and Helena Kääriäinen[1,6]

[1]Department of Medical Genetics, University of Turku, Turku, Finland; [2]Department of Clinical Genetics, University Hospital of Lund, Lund, Sweden; [3]Women's Health Research, Muenster Medical School, Muenster, Germany; [4]Institute of Human Genetics, Hannover Medical School, Hannover, Germany; [5]ICBAS and IBMC, University of Porto, Porto, Portugal; [6]National Public Health Institute, Helsinki, Finland

The objective of this article is to review guidelines that address counselling in the context of genetic testing in order to summarise what aspects of counselling they consider most important, and to examine how they construct the ideal of genetic counselling. Guidelines were collected by examining the websites of different international professional, political, ethical and patient organisations, either previously known or found with the help of the Google search engine, and also using references listed in other studies. The most frequently mentioned topics in the collected 56 guidelines were sought, and this was carried out with the software package Qualitative Solutions and Research for Non-numerical Unstructured Data Indexing Searching and Theorizing. Topics related to genetic counselling that were mentioned in at least 30 of 56 collected documents were considered to be the most important aspects of genetic counselling. The ideal of genetic counselling is expressed in the analysed guidelines as being composed of (1) an appropriately trained professional who understands genetics and its ethical implications well; (2) relevant and objective information; (3) assurance of the counsellee's understanding; (4) psychological support; (5) informed consent; (6) confidentiality of genetic information; (7) considering familial implications; (8) appropriate handling of potential discrimination of testing; and (9) assuring autonomous decision-making by the counsellee. The ideal of genetic counselling is rather consistent in the guidelines, but there are some contradictions between the requirements of objective information-giving and adapting counselling to counsellee's circumstances.

European Journal of Human Genetics (2008) **16**, 445–452; doi:10.1038/sj.ejhg.5201983; published online 16 January 2008

ALCUNE OPINIONI ERRATE SULL'EREDITARIETA' RIPORTATE DALLE COPPIE IN CORSO DI CG.

- Malattia congenita = Malattia ereditaria

- Se il I° figlio è affetto da malattia AR i 3 successivi non saranno malati

- Un caso isolato (o sporadico) indica che non si tratta di malattia genetica

Table 19-1

Common Indications for Genetic Counseling

- Previous child with multiple congenital anomalies, mental retardation, or an isolated birth defect such as neural tube defect or cleft lip and palate
- Family history of a hereditary condition, such as cystic fibrosis, fragile X syndrome, or diabetes
- Prenatal diagnosis for advanced maternal age or other indication
- Consanguinity
- Teratogen exposure, such as to occupational chemicals, medications, alcohol
- Repeated pregnancy loss or infertility
- Newly diagnosed abnormality or genetic condition
- Before undertaking genetic testing and after receiving results, particularly in testing for susceptibility to late-onset disorders, such as cancer or neurological disease
- As follow-up for a positive result of a newborn test, as with PKU; a heterozygote screening test, such as Tay-Sachs; or a positive first- or second-trimester maternal serum screen or abnormal fetal ultrasound examination

- Art fath link but wh use rec egg mal In gen of t
- In pre lym an (see not wou late

CAUSE DI RICHIESTA DI CG

- Presenza in famiglia di un affetto (di solito un figlio) da m. genetica o malformativa
- Ritardo mentale in un familiare
- Rischio riproduttivo (età materna avanzata, aborti ripetuti, screening biochimico)
- Consanguineità parentale
- Esposizione fetale a teratogeni
- Identificazione di portatori sani di m. recessiva
- Anomalia cromosomica in corso di DPN

CONSULENZA GENETICA: ALCUNE SITUAZIONI PARADIGMATICHE

- Consultando malato (probando, caso indice)
- Madre portatrice
- Fidanzati cugini
- Il malformato/nato morto
- Poliabortività
- La coppia infertile/sterile
- Madre “attempata”
- Malato futuro…

CONSULENZA PRECONCEZIONALE

COLLOQUIO CHE VIENE FORNITO ALLA COPPIA DI FUTURI GENITORI DAL **MEDICO DI FAMIGLIA/PEDIATRA** O DALLO **SPECIALISTA GINECOLOGO**

OBIETTIVO

IDENTIFICAZIONE DELLE COPPIE A RISCHIO RIPRODUTTIVO DA INDIRIZZARE ALLA CONSULENZA GENETICA

ANAMNESI FAMILIARE E PERSONALE NEGATIVA

COPPIA PER LA QUALE L'ANAMNESI PERSONALE E FAMILIARE ESTESA AI CONSAGUINEI DI I E II GRADO HA ESCLUSO UN INCREMENTO DEL RISCHIO RIPRODUTTIVO RISPETTO A QUELLO DELLA POPOLAZIONE GENERALE

IN SINTESI

- ASSENZA DI PRECEDENTI MALATTIE TRA I PARENTI COLLATERALI DELLA COPPIA
- ASSENZA DI CONSAGUINEITA' NELLA COPPIA
- ASSENZA DI MALATTIE TRA I FIGLI GIA' NATI
- L'ETA' DELLA MADRE E' INFERIORE AI 35 ANNI AL MOMENTO DELLA RIPRODUZIONE

IL RISCHIO RIPRODUTTIVO DI QUESTA COPPIA PER DIFETTI CONGENITI E' DEL 3-5%

COPPIE CON ANAMNESI NEGATIVA

SI RACCOMANDA A TUTTE LE COPPIE DI SOTTOPORSI PRIMA DEL CONCEPIMENTO AD UNA ANALISI DEL SANGUE

(EMOCROMO) PER ESCLUDERE CONDIZIONI DI

PORTATORI DI **BETA-TALASSEMIA**

ALTRI ESAMI: **GRUPPO**, **TORCH***

(*Toxo, Rosolia, CMV, Herpes)

NON VI E' INDICAZIONE ALL'ESECUZIONE

DEL CARIOTIPO

COSTRUIRE UN PEDIGREE

La raccolta di informazioni genetiche rappresenta il primo e più importante passo della CG

- Chiedere specificatamente di morti neonatali, perinatali e aborti

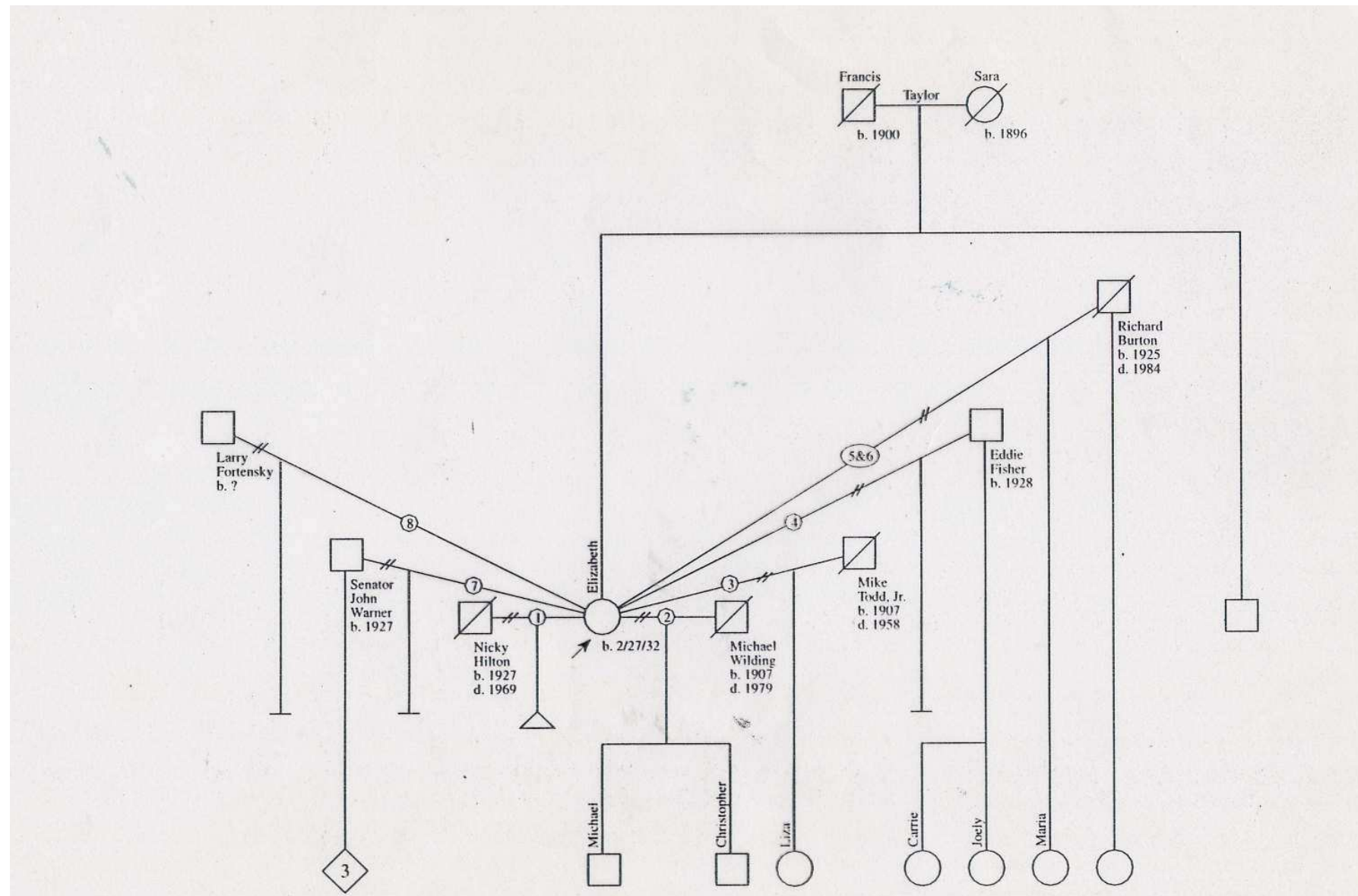
-Chiedere su possibile consanguineità

- Tenere a mente una possibile illegittimità

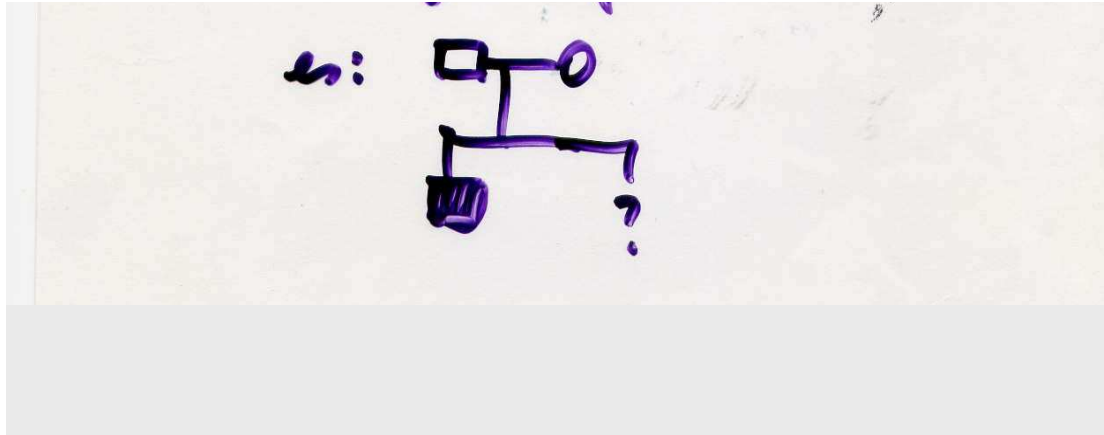
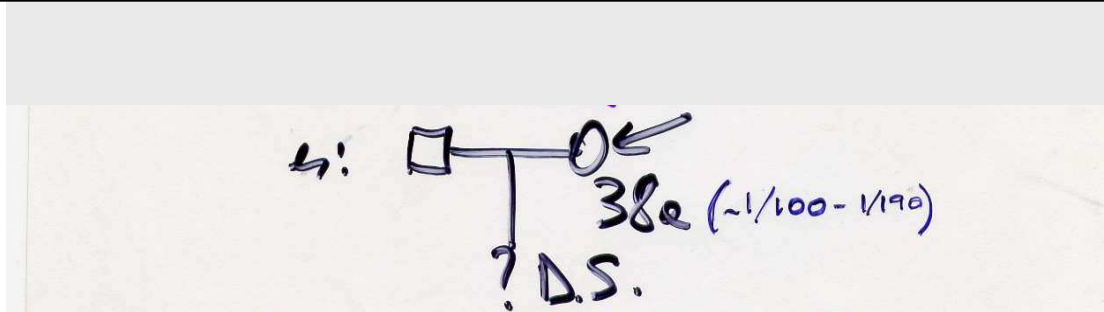
- Indagare entrambi i lati della coppia, anche in caso di malattia dominante (questo anche aiuta a ridurre i complessi di colpa di uno dei due partner)

- Scrivere nome e cognome e la data di nascita

- Cognome da signorina delle donne sposate (nelle malattie X-linked il cognome degli affetti cambia)

- Indirizzo e telefono dei membri familiari importanti (ad esempio per ottenere cartelle cliniche ospedaliere, o per successivi contatti con parenti)

A predigree of actress Elizabeth Taylor demonstrating how to illustrate multiple marriege partners, stepchildren, and half sibilings. (www.celebsite.com)

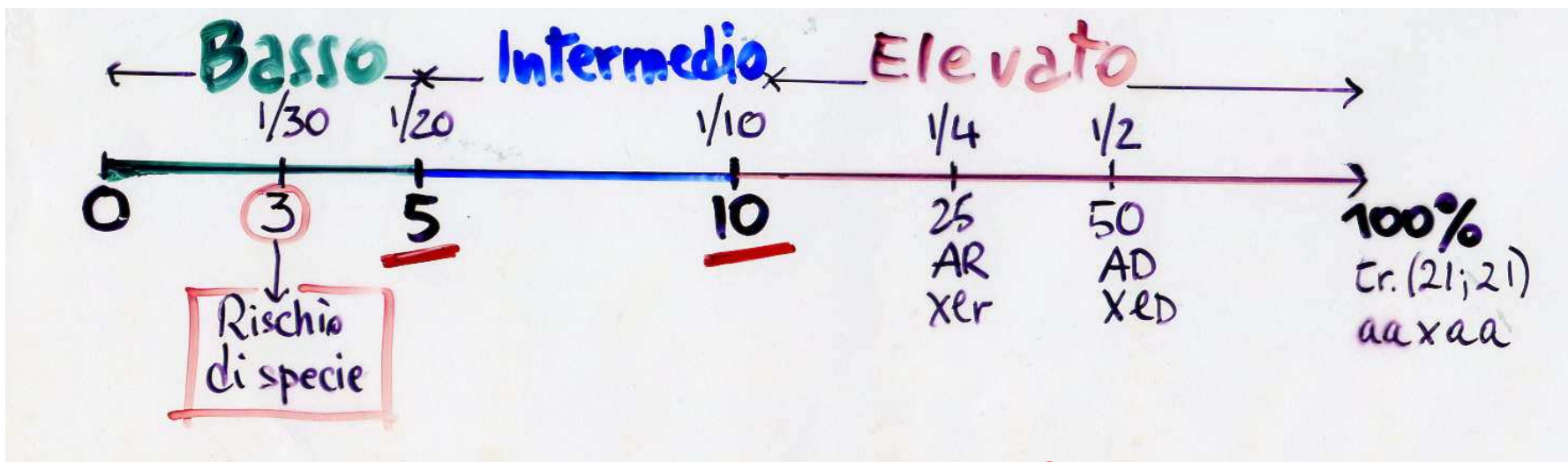
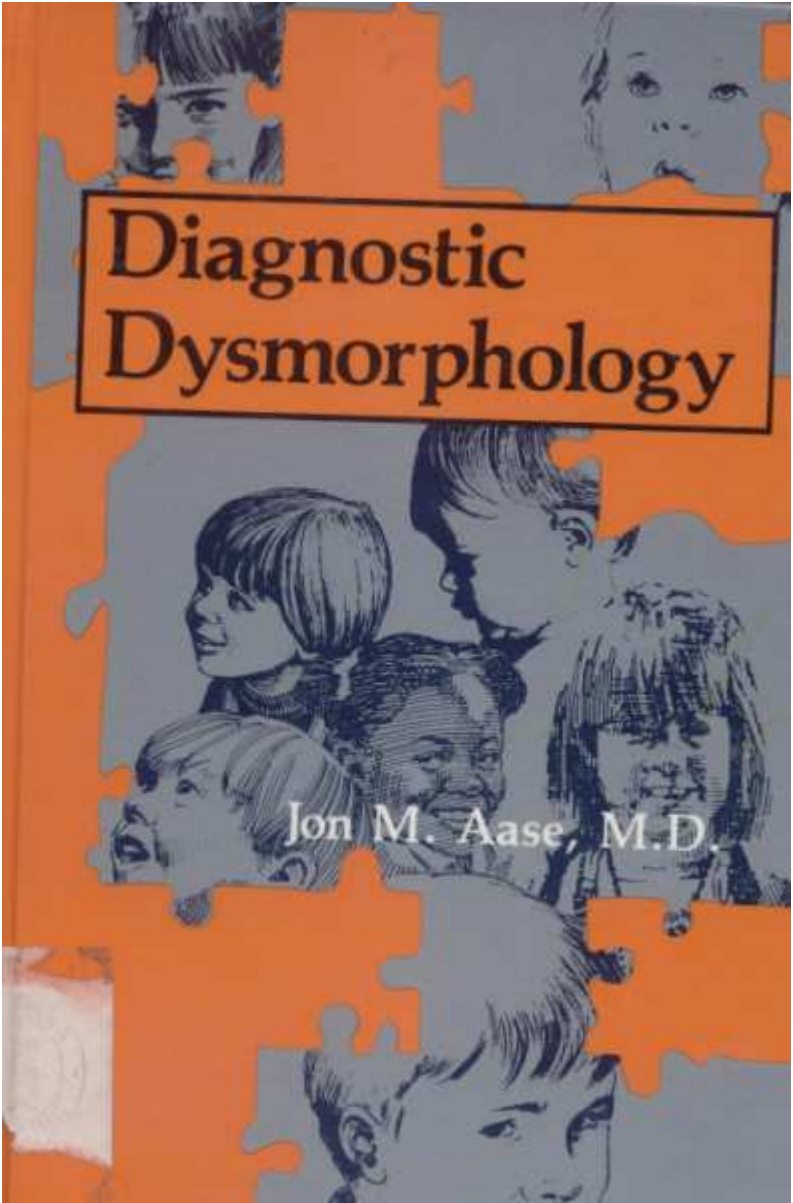
RISCHIO GENETICO (Probabilità, "chance")

R. di <u>ricorrenza</u> per patologia presente in una famiglia

R. di <u>occorrenza</u> per patologia assente in una famiglia

NB: Probabilità: 1 su 4, 1 su 100
Percentulae: 25%, 1%

RISCHI GENETICI

Una **probabilità** (rischio) si può esprimere come:

- Percentuale (es. 50%)
- Proporzione (es. 0.5)
- Frazione (es. ½)

Scala arbitraria di rischio:

NB: il rischio non cambia con il n° dei figli

1.2. BIRTH DEFECTS

About 3% of all the children born in any hospital or in any country or in any year will have a significant congenital abnormality—one which is of more than cosmetic concern and which, uncorrected, will interfere with normal functioning (Fig. 1.1A). Although such anomalies occur in only a small fraction of all newborns, they cause a much larger proportion of neonatal and infant deaths, and children with birth defects make up about 30% of all admissions to pediatric hospitals. Furthermore, these problems appear, by definition, at the very start of life, and many affected individuals require chronic care for decades. The burdens imposed on these people, their families, and society at large are enormous. As yet, the great majority of birth defects are neither detectable by prenatal diagnosis nor preventable, and thus the impact of these problems has not decreased despite all the advances in other areas of pediatric medicine.

Almost all birth defect syndromes are exceedingly rare, and a practicing physician would be expected to see only a handful of such cases in his or her professional lifetime, yet there are so many different disorders that even a specialist in the field will never gain experience with all of them. Therefore, the approach set forth here depends not on rote memorization of the features of rare syndromes but on recognition and analysis of their component anomalies.

For purposes of conceptualization as well as for ease of discussion, it is helpful to divide birth defects into those affecting one or several organ systems (Fig. 1.1B). A further

J. M. Aase "Diagnostic Dysmorphology"
Plenum Medical Book Company, 1990

Diagnostic
Dysmorphology
Jon M. Aase, M.D.

Tabella 14.3 – Cause di difetti congeniti

Eziologia	**Prevalenza %**
Genetica	30-40
Cromosomica	6
Mendeliana	7,5
Multifattoriale	20-30
Ambientale	5-10
Farmaci e agenti chimici	2
Infezioni	2
Malattie materne	2
Agenti fisici	1
Cause non note	50

Errori della morfogenesi

Sviluppo normale

malformazione difetto intrinseco morfogenesi di un organo (es: cardiopatie, NTD) (entro 8ª s.g.: fine organogenesi)

distruzione danno di un tessuto/organo già formato da causa estrinseca (es: bande amniotiche → amputazione arti)

Deformazione sviluppo abnorme (forma, posizione) di una struttura causata da forze estrinseche o intrinseche meccaniche (es: compressione intrauterina, lesioni SNC con ↓ mobilità)

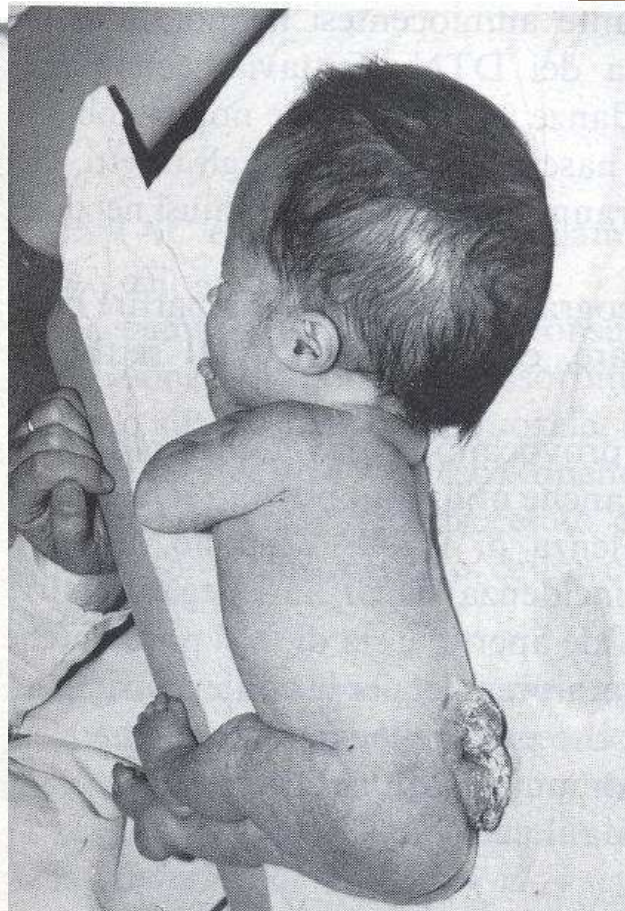
(dopo 8ª s.g.)

es: piedi torti
lussazione anca

Difetti congeniti (Birth defects)

("Malformazioni" congenite)

- **Maggiori**
  - intervento chirurgico (DTN, cardiopatie, LPS, agenesia renale)
  - interferenza con le funzione
- **Minori** (lievi)
  - no conseguenze mediche rilevanti
  - no interferenze funzionale (capezzoli sovrannumerari, clinodattilie 5° dito)
- **Incidenza:**
  - Difetti maggiori alla nascita 2-3%
  - " " entro 3-5 anni .... 2% } 5%
  - Difetti minori 10%

  Totale **15%**
- **mortalità infantile** (25% entro 1 anno)
- **Nel 50% dei casi: cause ignote**
  (anomalie vascolari? mutazioni mendeliane?)
  NB: basso rischio di ricorrenza
  a/simmetria delle lesione
- **D.c. isolato?** cercarne altri...

NTD
Neural
Tube
Defects

NB: Folati!!!

LS - LPS

Labioschisi (labbro leporino)
Labiopalatoschisi

Figura 14.7 – Malformazioni. A) labioschisi monolaterale; B) labioschisi bilaterale; C) labiopalatoschisi

Figura 14.10 – Deformazione: piedi torti congeniti

Polidattilia

RISCHI DELLA POPOLAZIONE GENERALE

Aborto spontaneo	1 su 6
Morte perinatale	1 su 30-100
Morte neonatale	1 su 150
Difetto congenito	1 su 33
Ritardo mentale o fisico grave	1 su 50
Tumore nell'età adulta	1 su 4
Sterilità di coppia	1 su 5

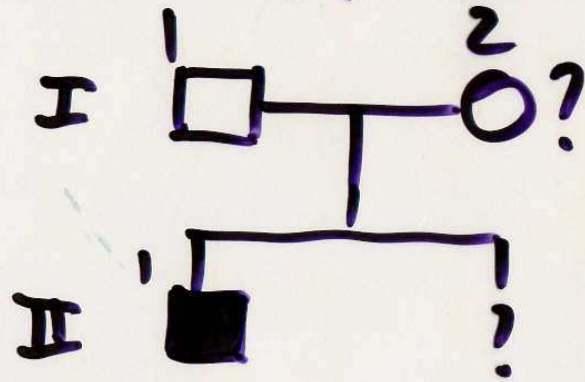
Caso isolato (sporadico) di DMD

RISCHI GENETICI IN UNA MALATTIA DOMINANTE CLASSICA

Figura 2.6 Rischi genetici in una malattia dominante classica.

FIDANZATI CUGINI
CONSANGUINEITA'

-Circa 1 matrimonio su 100

-Ogni individuo è portatore (sano) di n mutazioni recessive mascherate rare

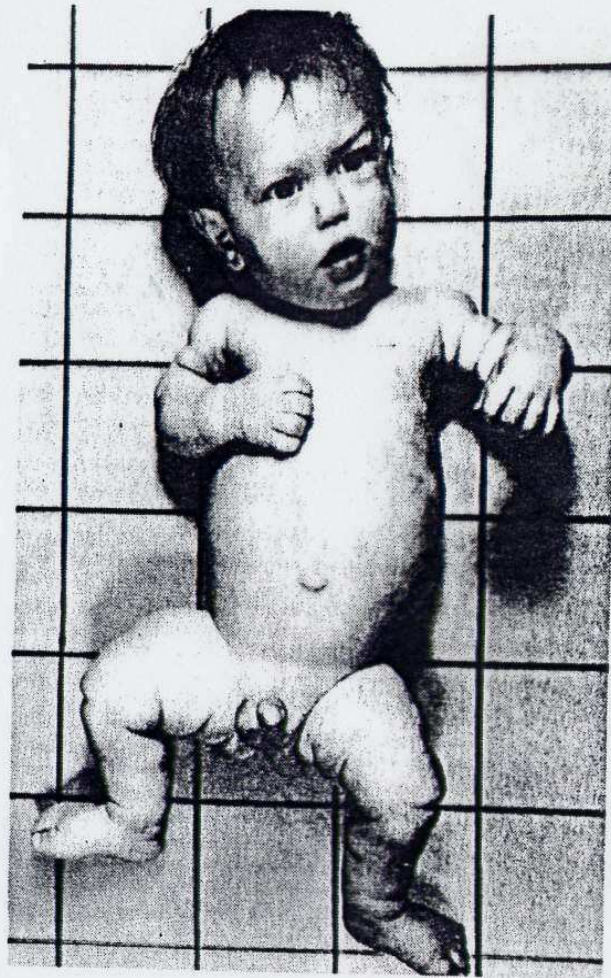
*n = ? 5-10-qc dozzina?

-I figli di consanguinei sono circa 2 volte più spesso malformati rispetto ai figli di non consaguinei

-----------→ **6-8%**

* molti di qs alleli forse causano aborti precoci

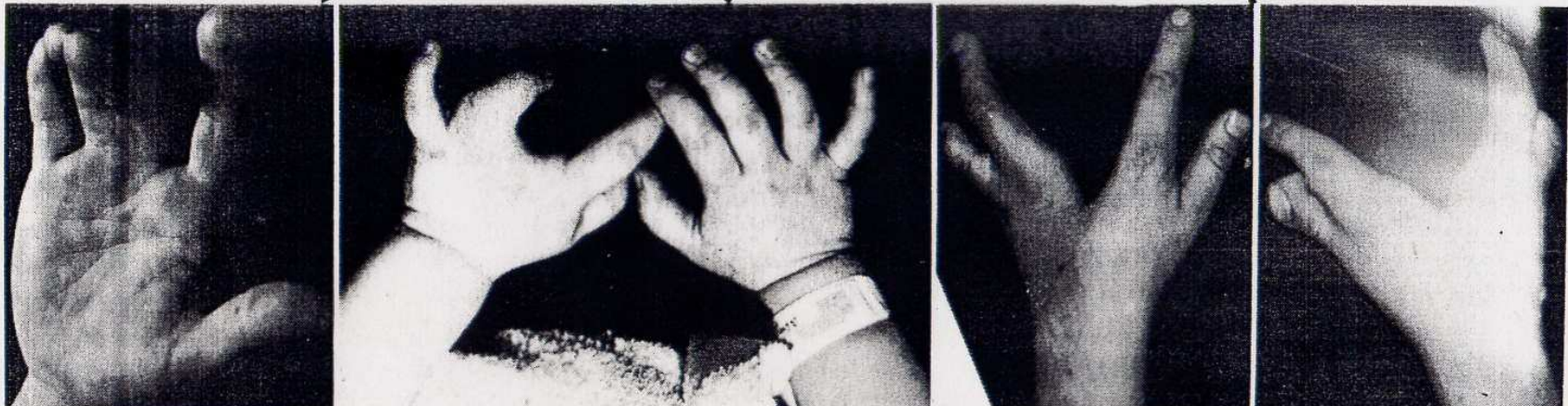
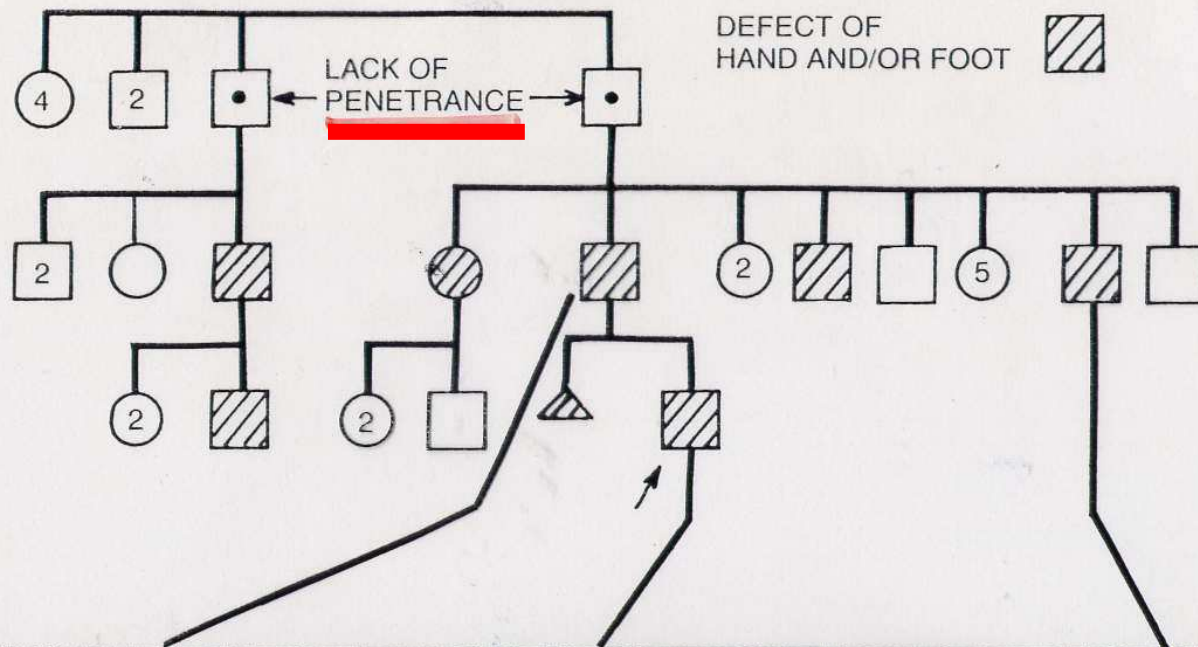
FATTORI DI COMPLESSITA' NELLA STIMA DEI RISCHI IN CG

Eterogeneità genetica:
di locus (1 fenotipo, diversi genotipi)
allelica (1 gene, diversi fenotipi)
Non penetranza
Mosaicismo (somatico; germinale; placentare)
Esordio tardivo
Nuova mutazione
Disomia uniparentale (isodisomia, eterodisomia)
Imprinting genetico
Mutazioni somatiche
Eredità mitocondriale (citoplasmatica)
Fenocopie
Falsa paternità

ACH

Nanismo diastrofico

AD!

Nanismo rizomelico

AR!

Variation in expression for autosomal dominant ectrodactyly among various related individuals. Note also the *intraindividual* asymmetry of expression (*arrow*). (From Smith, D. W.: J.Pediatr., *69*:1150, 1966).

Fenocopie

INFEZIONI		
	Toxoplasma	
	CMV	RM
	Rosolia	Sordità/Cardiopatie
FARMACI		
	Talidomide	focomelia
	Alcool	RM
AGENTI FISICI		
	Rx	microcefalia

CONSULENZA GENETICA

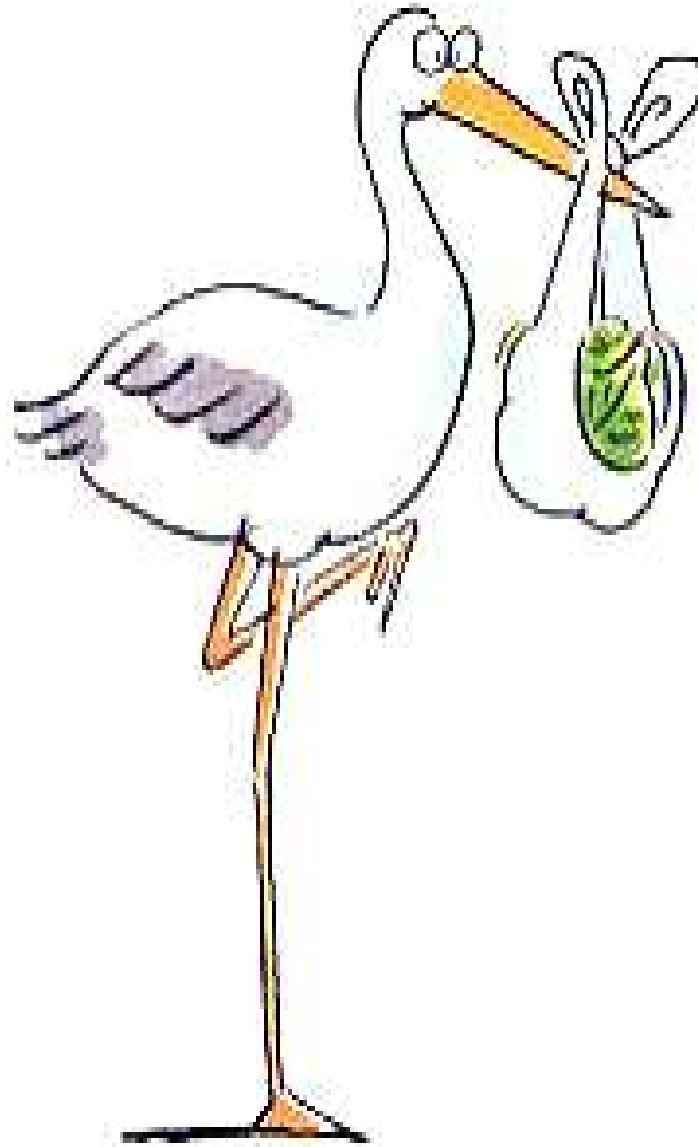
OPZIONI:

- Non avere figli
- Affrontare la gravidanza senza test prenatale e accettare il rischio
- Concepire naturalmente e sottoporsi a diagnosi prenatale.

  In caso di feto affetto:

  1) Interrompere la gravidanza
  2) HLA per BMT
- Sottoporsi a fertilizzazione in vitro e PGD *
- Considerare tecniche di riproduzione assistita in cui uno dei partner non sia il padre biologico * del bambino
- Adottare un figlio

* LEGGE 40/2004!

Diagnosi Prenatale e CGP

CGP – Principi universali e linee guida

1. **Diagnosi** accurata
2. La CGP, **non direttiva**, deve **sempre precedere** la DP
3. Rispettare **opinioni e tradizioni** culturali-religiose della coppia
4. La CG di **supporto** dovrebbe essere offerta prima e dopo aborto
5. La DP è **volontaria** (consenso informato)
6. La DP andrebbe offerta anche a chi, contrario all'aborto, intenda **prepararsi** alla nascita di un figlio con patologia
7. Riservatezza, confidenzialità
8. La **segretezza è** una norma vitale ma non assoluta
9. La DP andrebbe offerta anche nel caso di una forte **ansia** materna
10. Presenza di **entrambi i partners**

Non garanzia di un feto normale (3-4%)

NB Prestazione molto impegnativa, carica di responsabilità, e spesso determinante per l'orientamento della coppia

INDICAZIONI ALLA C.G.P.

1. **EMA** (>35a)

2. **ANAMNESI + per**
   M monogeniche (2-3%)*
   M mitocondriali
   M cromosomiche (80-85%)*
   M multifattoriali (5-10%)*
   M malformative
   RM "aspecifico"
   Storia riproduttiva (PA, MEF)

3. **FATTORI TERATOGENI** (10%)*

4. **CONSANGUINEITA'**

*( ) **=** Dati Dip GenBiolChimMed, Univ Torino (1990-92)